UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1962 N° 31

L'ACÉTATE DE 6 ALPHA METHYL PREDNISOLONE EN RHUMATOLOGIE

A PROPOS DE 300 INJECTIONS LOCALES

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

GILBERT BESSET

MEMBRES DU JURY

MM. RUFFIÉ, *Président.*
POULHES
DUPRÉ
DENARD
Assesseurs
SALVADOR, *Suppléant.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

L'Acétate
de 6 Alpha Méthyl Prednisolone
en Rhumatologie

A propos de 300 Injections Locales

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546522_0087

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MEDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1962 N° 31

L'ACÉTATE DE 6 ALPHA METHYL PREDNISOLONE EN RHUMATOLOGIE

A PROPOS DE 300 INJECTIONS LOCALES

THESE

pour le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juin 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

GILBERT BESSET

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEMBRES DU JURY

MM. RUFFIÉ, *Président.*
POULHES
DUPRÉ
DENARD
SALVADOR, *Suppléant.*

Assesseurs

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE

1962

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN.	M.	LAZORTHES
1er ASSESSEUR		BLANC
2e ASSESSEUR		N
Doyens Honoraires.	MM.	GORSE
		CALVET
		LEFEBVRE
		BRUSTIER
Professeurs honoraires. . . .	MM.	RIBAUT
		VALLOIS
		CLERMONT
		NANTA
		DUCUING
		TAPIE
		DELAS.
		RISER.
		SOULA.

SECTION MÉDECINE - PROFESSEURS

Clinique Médicale.	MM.	MERIEL
Clinique Médicale.		GADRAT
Clinique chirurgicale et gynécologique.		FABRE (P.)
Clinique chirurgicale et du Cancer.		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie.		VIRENQUE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . .		BAZEX
Clinique des maladies de la Tuberculose et Pathologie interne.		MOREL
Clinique des maladies des voies urinaires.		LHEZ
Clinique médicale infantile et Puériculture.		SOREL
Clinique de Neurologie et Psychiatrie.		GERAUD
Clinique obstétricale.		GUILHEM
Clinique odonto-stomatologique.		N
Clinique ophtalmologique. .		CALMETTES
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale.		CALVET
Rhumatologie.		RUFFIÉ (R.)
Cliniq. traumatolog. des membres		RIEUNAU
Accouchement et obstétricie sociale		PONTONNIER
Anatomie.		LAZORTHES
Anatomie appliquée.		POULHES
Anatomie pathologique. . . .		FABRE (J.)
Bactériologie, Hygiène et Médecine sociale.		ANDRIEU
Chimie biologique.		VALDIGUIE
Electro-Radiologie.		MARQUES
Embryologiegenerale		BROUSSY
Histologie.		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie.		DARNAUD
Médecine Légale du Travail		PLANQUES
Médecine Sociale.		BOUNHOURE
Parasitologie.		BOUISSET
Pathologie chirurgicale. . .		DAMBRIN
Pathologie générale et Médecine expérimentale. . . .		SENDRAIL
Physico-Chimie.		AUVERGNAT
Physiologie.		LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et Pharmacologie.		BAISSET
Physique biologique et médicale.		BUGNARD
Propédeutique médicale. . .		N,
Thérapeutique.		DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNE

Anatomie générale et comparée.	MM.	COULOUM.
Pathologie médicale.		LAPORTE (
Bactériologie.	Mme	ENJALBERT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Bicchimie médicale.	MM.	DOUSTE-BLA
Physique médicale.		BRU

MAITRES DE CONFERENCES AGREC

Anatomie	MM.	BASTIDE
Anatomie Pathologique. . . .		BOUISSOU
Anesthésiologie		LARENG
Carcinologie		ESTRADE
Histologie et Embryologie. . . .		PLANEL
Parasitologie.		RUFFIE (J.)
Pathologie expérimentale . .		GLEIZES
Physiologie.		MONTASTRI
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANA

AGREGES

Pathologie médicale.	MM.	MONNIER
Médecine générale		RIBAUT
		DELAUDE
		CALAZEL
		RASCOL
Chirurgie générale		ENJALBERT
		FICAT
		PASQUIE
		SOUQUET
		SARRAZIN
Dermatologie et syphiligra-		DUPRE
Hydrologie		DENARD
Médecine légale		GREZES-RUE
Obstétrique		ESPAGNO
Odontostomatologie		CADENAT (I
Pédiatrie		BARDIER

AGRÉGÉS LIBRES

Anatomie	THOMAS
Ophtalmologie	DEODATI
Oto-Rhino-Laryngologie . . .	CLAUX
Pathologie Chirurgicale . . .	DIEULAFE

SECTION PHARMACIE - PROFESSEUR

Botanique et cryphogamie	Mme	DULUCQ-MA
Chimie analytique, Toxicologie et Hygiène industrielle	M.	BOURBON
Chimie pharmaceutique. . . .		BLANC
Matière Médicale.		VINCENT
Pharmacie chimique Pharmacodynamie.		CAUJOLLE
Pharmaceutique galénique		STANISLAS
Zoologie	M.	ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie.	M.	COUTURIER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Sciences Naturelles.	Mme	CAUJOLLE

MAITRES DE CONFERENCES AGREG

Microbiologie.	MM.	BREUILLAUD
Sciences Physiques.	M.	PITET
Tixocologie		BROUSSY (C

PERSONNEL ADMINISTRATI

Secrétaire Principal.	M.	ROCHE
Secrétaire.		BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891)

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENÉ RUFFIÉ

Professeur de Clinique Rhumatologique,
Médecin des Hôpitaux.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter d'être notre président de thèse.

Il nous a toujours accueilli avec la plus grande bienveillance et nous a accepté comme élève.

Nous avons profité de son enseignement clair et précieux qui marque notre formation médicale.

Qu'il veuille bien trouver ici le modeste hommage de notre respectueuse reconnaissance, de notre vive admiration et de notre profond attachement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR POULHÈS

Professeur d'Anatomie Appliquée,
Chirurgien des Hôpitaux.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de son enseignement à la Faculté.

Il nous fait le grand honneur de siéger à notre jury.

Nous lui exprimons notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPRÉ

Professeur agrégé de Dermatologie et de Syphiligraphie.

Nous lui sommes reconnaissant de l'intérêt qu'il veut bien nous témoigner et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DENARD

Professeur agrégé d'Hydrologie.

Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être parmi nos juges.

MONSIEUR LE DOCTEUR SALVADOR

Chargé de Cours à la Faculté,
Dermato-Vénérologue des Hôpitaux.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de siéger à notre jury de thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANTOINE FOURNIÉ

Ancien Chef de Clinique Médicale à la Faculté,
Médecin Assistant des Hôpitaux.

En le remerciant de l'intérêt qu'il a toujours manifesté pour notre travail, des conseils qu'il a bien voulu nous donner, de l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre respectueuse admiration.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ ET DE L'HOPITAL

PLAN

Introduction.

Chap. premier. — Historique et mode d'action des corticoïdes en injections intra-articulaires.

1re Etape : Traitement d'appoint uniquement local.

2e Etape : Nouveaux dérivés.

Chap. II. — Quelques points de technique

1° Le produit.

2° Les règles d'aseptie.

3° Les techniques d'injection.

4° Les doses.

5° Le rythme des injections.

6° L'expérimentation clinique.

Chap. III. — Résultats en général.

I. *Effet local.*

A. Douleur.

B. Manifestations inflammatoires.

C. Hydarthrose.

D. Mobilisation.

II. *Effet général.*

A. Sur les autres articulations.

B. Etat général.

C. Température.

D. Vitesse de sédimentation.

III. *Side Effects.*

A. Subjectifs :

Douleur.

Insomnie.

B. Objectifs :

Signes de surcharge.

Augmentation de la diurèse.

C. Accidents.

Chap. IV. — L'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone et les rhumatismes inflammatoires.

I. Dans la P.C.R.

II. Dans la S.P.A.

III. Dans la Goutte.

Chap. V. — L'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone et les rhumatismes abarticulaires.

Chap. VI. — L'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone et les rhumatismes dégénératifs.

Chap. VII. — Contre-indications des injections intra-articulaires d'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone.

Conclusion.

Bibliographie consultée.

INTRODUCTION

Parentes pauvres de la corticothérapie, les injections intra-articulaires de dérivés de la cortisone sont discréditées aux yeux de beaucoup par le risque justement souligné d'arthrites purulentes.

Par contre, la corticothérapie par voie générale, dans la polyarthrite chronique rhumatismale notamment, n'est pas une méthode satisfaisante. Elle n'atteint pas la maladie dans son essence même et n'a donc pas plus de valeur théorique que l'aspirine ou toute autre substance anti-inflammatoire. En outre, la nécessité d'un traitement quasiment indéfini, sous peine de rechute immédiate, a pour corollaire une longue liste d'accidents dont certains particulièrement sévères.

Il est difficile à l'heure actuelle de priver les malades de l'action extraordinairement brillante des hormones corticosurrénaliennes sur la douleur et la phlogose articulaire. Il fallait donc trouver un « moyen terme » thérapeutique maintenant possible grâce à la grande efficacité de nouveaux corticoïdes injectables et en particulier de l'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone commercialisé sous le nom de Depo Medrol.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE ET MODE D'ACTION DES CORTICOIDES EN INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES

Première étape

Les indications des injections intra-articulaires de corticoïdes se sont multipliées depuis que Hollander utilisa en 1951 cette nouvelle voie d'administration.

Dès les premières observations, on ne manqua pas de noter un net soulagement des malades atteints de rhumatismes inflammatoires, mais on ne considéra cette thérapeutique que comme moyen d'appoint, car strictement local, et dépourvu d'action générale.

Kersley recommande particulièrement la voie intra-articulaire, lorsque l'administration générale de stéroïde est contre-indiquée.

Le traitement local est encore préconisé par S. de Sèze en 1952, qui améliore certaines formes mono ou oligo-articulaires de polyarthrite chronique rhumatismale sans avoir recours à la corticothérapie générale.

R. Ruffié et A. Fournié démontrent en 1954, dans la thèse d'Abraham, l'intérêt de l'hydrocortisone en injection locale dans les cas de rhumatismes inflammatoires, en soulignant l'absence de « side effects », la bénignité des incidents, la grande rareté des accidents. Mais avec l'hydrocortisone, cette technique n'est indiquée que dans les formes de début mono ou pauci-articulaires, inutile dans les formes polyarticulaires réagissant mal au traitement général; c'est un adjuvant précieux, qui ne saurait détrôner le traitement de fond toujours indispensable.

En 1955, Weissman-Netter affirme que le meilleur traitement de la P.C.R. repose sur l'injection intra-articulaire de corticoïde sans même adjonction de procaïne ou de hyaluronidase. L'inocuité de cette pratique, compte tenu des précautions élémentaires, est absolue et l'efficacité immédiate le plus souvent. Elle n'entraîne ni accoutumance, ni sensibilisation, mais ne peut faire espérer la guérison, la rechute étant fatale après un temps variable de six semaines à plusieurs mois. Par ailleurs, l'auteur croit à l'absence de diffusion du produit injecté, démontrée selon lui par la négativité du test de Thorn.

Mais pour Young, Ward, Henderson en 1952, puis Wilson et ses collaborateurs en 1953 et 1956, la cortisone et ses dérivés disparaissent rapidement du liquide synovial après injection intra-articulaire et passent dans la circulation générale en large proportion sans dégradation. Une faible partie du produit est dégradée dans le tissu articulaire rhumatisant, qui semble pouvoir métaboliser l'hydrocortisone à partir de la cortisone.

En 1956, puis en 1958, Oka prouve le passage de la cavité articulaire vers le sang des différents dérivés corticoïdes injectables, en dosant les 17 hydroxycorticostéroïdes dans le plasma, avant et après les injections intra-articulaires.

Déjà cet auteur remarque que la vitesse de diffusion hors de l'articulation dépend du produit injecté et est, par exemple, plus importante pour l'acétate de cortisone que pour l'acétate d'hydrocortisone, particulièrement faible pour l'acétate de delta hydrocortisone.

Plus la quantité de corticoïdes injectée est grande, plus importante est la diffusion; cette diffusion est particulièrement étalée dans le temps. Si, après administration orale, la concentration du stéroïde croît rapidement dans le sang, sa disparition est également plus rapide qu'après administration par voie intra-articulaire.

Pour Norcross, il semble probable qu'une partie du stéroïde est accumulée dans le tissu synovial, où il agit localement, l'autre partie passant facilement à travers la barrière liquide synovial - sang, dans la circulation, où elle a des effets généraux de système.

Bertrand, Riffat, Loras et Rondelet reprennent ces hypothèses en février 1959 et les démontrent à nouveau.

Dès cet instant, la corticothérapie en injection intra-articulaire n'est plus considérée comme une thérapeutique uniquement locale et ses indications deviennent autres que celles d'un simple adjuvant. De plus, tous les auteurs lui accordent une bonne tolérance et un minimum de « side effects ».

Cette dernière assertion revêt une importance particulière, car il est maintenant prouvé que la corticothérapie générale au long cours est grevée d'incidents et d'accidents redoutables, étudiés par R. Ruffié et A. Fournié dans la thèse de Conte. Dans ce travail on relève :

— Obésité simple.
— Obésité cushingoïde ou par œdème.
— Obésité par rétention hydro-sodée.
— Hypertension artérielle.
— Diabète.
— Ostéoporose.
— Asthénie.
— Sueurs abondantes.
— Troubles gastriques avec ulcères.
— Troubles intestinaux avec ou sans hémorragies.
— Troubles neuro-psychiques.
— Myalgies.
— Atrophies musculaires.
— Infections banales ou tuberculeuses.
— Thromboses artérielles ou veineuses.
— Polyglobulie.
— Goutte stéroïdienne.
— Collagénoses.
— Aggravation d'une amylose latente.
— Inertie surrénalienne.

Une telle énumération invite à la méditation et il est regrettable de voir encore la cortisone et ses dérivés,

prescrits avec légèreté, à des doses mal adaptées, dans le seul but, le plus souvent, de soulager l'élément douleur d'une affection, dont le diagnostic n'a même pas été posé et en méconnaissant les contre-indications les plus élémentaires de cette thérapeutique.

En 1959, déjà, Coste, Delbarre et Cayla affirment : « On ne doit pas se lasser de répéter que, sauf circonstances pressantes et graves, l'heure de l'hormonothérapie doit être le plus possible retardée ». L'hormonothérapie *loco dolenti* est recommandée. Ce traitement mérite d'être essayé dans le cadre même du traitement de base, quand l'atteinte prédomine sur une ou deux articulations.

L'administration intra-articulaire des corticoïdes est préférable en rhumatologie. La technique des injections multi-articulaires, chère à Weissman-Netter, ne semble pas à retenir, il faut lui préférer l'injection d'une ou deux des articulations les plus atteintes. Avec une telle méthode, et si on dispose d'un produit bien adapté à ce mode d'administration, le risque de dommage articulaire est minime, l'effet satisfaisant.

En 1959, F. Laurent « regrette que nous n'ayons pas à notre disposition d'anti-inflammatoires plus puissants, à action plus prolongée que l'hydrocortisone ».

Will et Murdoch, à la même époque, jugent nécessaire la recherche de composés ayant une action anti-inflammatoire locale marquée et aussi une basse solubilité.

Deuxième étape

L'apparition de nouveaux dérivés, dont l'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone (Depo Medrol), marque une nouvelle étape dans l'évolution de la corticothérapie

locale; F. Bach, J. F. L. Woodbury, Norcross, puis G. Vignon et H. Serre et leurs collaborateurs s'accordent pour reconnaître une importance toute particulière à cette nouvelle préparation.

Francis Bach rapporte en 1960 une expérience de six mois basée sur le traitement par les injections intra-articulaires de Depo Medrol de 50 malades. Parmi ceux-ci, 18 sont atteints d'arthrite rhumatismale. L'auteur « pense avec certitude que les résultats cliniques ont été meilleurs que ceux obtenus avec quelque autre préparation utilisée auparavant. Il n'y a pas eu de réaction locale déplaisante et le besoin de répéter l'injection, spécialement dans les articulations ostéo-arthritiques, a été réduit de façon très appréciable. La drogue semble être plus puissante et l'action locale plus longue ».

Kendall souligne que « la 6 Méthyl Prednisolone Depo Medrol semble avoir l'action locale la plus longue et la plus puissante ».

J. F. L. Woodbury, dans une étude comparative, reconnaît une réelle valeur au Depo Medrol. Ses effets sont nets sur la douleur et la fluxion de l'articulation injectée, mais cette préparation n'a que peu ou pas d'amélioration symptomatique sur les autres articulations. On note par contre l'absence de « side effects » fâcheux.

Norcross et Winter expérimentent la suspension de Depo Medrol chez 118 malades précédemment traités par d'autres corticoïdes locaux, avec amélioration peu satisfaisante. Le produit est bien toléré, a une action anti-inflammatoire rapide et un effet soutenu très important, « plus long que les autres préparations de corticoïdes commercialisées ».

G. Vignon précise un indéniable effet anti-inflammatoire du Depo Medrol, ainsi qu'une bonne tolérance locale et générale.

H. Serre et collaborateurs confirment, après une étude comparative, que le Depo Medrol « a le pourcentage le plus élevé de résultats valables », mais notent une certaine proportion de réactions douloureuses discrètes, ne gênant pas la poursuite du traitement.

Depuis plus de deux ans, l'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone est utilisé, tant en service d'hospitalisation, qu'à la consultation de rhumatologie, par le Professeur R. Ruffié et le Docteur A. Fournié. Notre étude se basera sur une expérience de 70 malades atteints de polyarthrite chronique rhumatismale, de spondylarthrite ankylosante avec atteinte des articulations périphériques, de goutte articulaire et d'arthrose des hanches et des genoux.

CHAPITRE II

QUELQUES POINTS DE TECHNIQUES

1° Le produit

Le Depo Medrol est une suspension injectable présentée en flacons de 1 millilitre.

— Sa composition chimique est la suivante :

Acétate de Méthyl 6 Delta 1 Hydrocortisone.	0,040	g
Polyéthylène glycol 4000.	0,030	g
ClNa.	0,009	g
Chlorure de Myristyl gamma Piccolinium.	0,0002	g
Eau distillée Q.S.P.	1	ml

— L'aspect est celui d'une poudre cristalline blanche, inodore, avant préparation en solution commerciale.

— Le pH est aux environs de 6,5.

— Le poids moléculaire est 416,5.

— Le point de fusion voisin de 215°C.

— C'est une suspension finement micronisée :

99 % des particules ont moins de 20 microns,

75 % des particules ont moins de 10 microns.

— La solubilité dans l'eau est inférieure à 1 g par litre.

— La solubilité dans l'éther est inférieure à 1 g par litre.

— Le pouvoir rotatoire spécifique compris entre + 97° et + 105° en solution de 1 % dans le Dioxanne.

— Le spectre ultra violet présente un maximum d'absorption à 243 mμ ± 2 mμ.

2° Les règles classiques de l'aseptie

Les règles les plus strictes d'aseptie doivent être respectées: désinfection soigneuse des mains de l'opérateur, désinfection de la peau du patient, non seulement au point d'injection, mais aussi dans un périmètre assez large. Il y a lieu de pratiquer l'injection, sur des téguments encore humides de désinfectant, sans attendre la complète évaporation de ce dernier.

Le port de gants et l'utilisation de petits champs opératoires ne semblent pas indispensables, pas plus que l'adjonction d'antibiotique à la solution de corticoïde (R. Ruffié - A. Fournié).

Les désinfectants cutanés habituels, comme la teinture d'iode, l'alcool iodé et mercurochrome, peuvent être employés. Pour des raisons pratiques, nous avons utilisé la teinture de Merfène, qui a l'avantage de ne pas tacher et de ne pas dessécher les téguments.

Toute l'instrumentation doit être stérile, chaque seringue dans une boîte individuelle, chaque aiguille dans un tube séparé. Le bouchon de caoutchouc du flacon de produit doit être largement imprégné de désinfectant.

La préparation du matériel d'injection, le remplissage de la seringue, devront être strictement extemporanés. La seringue montée ne doit en aucun cas être abandonnée à l'air libre un certain temps avant utilisation.

Enfin, il y a lieu de pratiquer l'injection en peau saine, loin de tous foyers cutanés banaux, comme folliculite ou furoncle, en apportant une attention toute particulière lors de la présence de proriasis sur l'articulation à traiter, des colonies microbiennes pouvant s'organiser sous les squames.

Ces précautions élémentaires respectées, nous n'avons noté aucun accident d'arthrite purulente à la suite des quelques 300 injections intra-articulaires de Depo Medrol.

3° Les techniques d'injection

Les techniques d'injection diffèrent suivant l'articulation à injecter.

Genou

C'est l'articulation qui a été le plus souvent injectée chez les malades qui servent de base à notre étude. Lorsque les culs-de-sac synoviaux sont distendus par un épanchement, l'injection et éventuellement la ponction de l'articulation doivent se faire à l'angle supérieur de la rotule, du côté externe de préférence. Si l'épanchement est absent, on peut pratiquer l'injection :

— le long des faces rotuliennes, en luxant la rotule du côté de l'injection;

— sous la rotule, en un point situé à 1 centimètre au-dessous de la pointe, le genou étant fléchi à 45 degrés. L'aiguille ou le trocart pénètrent ainsi dans l'échancrure intercondylienne.

Cette même voie peut être utilisée, le malade assis au bord d'une table, la jambe pendante à 90 degrés, en introduisant une aiguille fine en dehors du tendon rotulien (David-Chausse).

Hanche

C'est une articulation profonde dont la morphologie et la position présentent des variations individuelles qui peuvent rendre son injection difficile. De nombreuses voies d'abord ont été décrites, mais c'est la voie antérieure de Coste et Laurent modifiée qui est utilisée le plus souvent dans le Service :

Malade en décubitus dorsal, on repère l'artère fémorale entre deux doigts de la main gauche. L'injection est pratiquée aiguille verticale à un centimètre en dehors de l'artère et à un centimètre au-dessous du pli inguinal. L'aiguille doit être poussée jusqu'au contact osseux.

Epaule

Deux voies sont possibles, suivant que l'on veut injecter l'articulation elle-même, ou la bourse séreuse sous-acromio-deltoïdienne :

Dans le premier cas, nous adoptons une voie d'abord dérivée de la voie antérieure de Coste et Laurent.

Le point d'injection se trouve à deux travers de doigt sous l'articulation acromio-claviculaire. Cette voie est facile, mais a l'inconvénient de faire traverser par l'aiguille une zone hautement réflexogène.

La voie externe sera adoptée pour l'injection de la bourse sous-acromio-deltoïdienne. Il suffit de piquer l'aiguille à la face externe de l'épaule, sous le surplomb acromial, en poussant d'abord légèrement vers le bas, puis davantage vers le haut et en avant sitôt franchi le rebord de l'acromion.

Coude

L'injection se fait dans l'intervalle épicondylo-olécrânien; le passage du nerf cubital interdit la voie épitrochléo-olécrânienne.

Cheville

La voie la plus couramment utilisée a été la voie rétro-malléolaire de Coste et Laurent en piquant au bord postérieur de la malléole péronière, à environ deux travers de doigts au-dessus de sa pointe.

Articulation sous-astragalienne

Il existe deux articulations astragalo-calcanéennes, une antérieure et l'autre postérieure, séparées par une dépression ouverte en dehors, le sinus du tarse. C'est dans ce dernier que l'aiguille pénètre le plus facilement par voie pré-malléolaire externe en dirigeant l'aiguille légèrement en arrière. Il s'agit en fait d'une injection extra-articulaire.

Poignet

Deux voies ont été utilisées :

— La première en pénétrant en dedans de l'apophyse styloïde cubitale;

— La seconde en enfonçant l'aiguille dans la dépression toujours bien perceptible, située au niveau du poignet dans l'axe de prolongement proximal du troisième métacarpien.

Articulation basale du pouce

Le meilleur repère est constitué par l'extrémité supérieure saillante du métacarpien, à la partie inférieure de la tabatière anatomique et bien perceptible lorsqu'on fait exécuter au pouce de petits mouvements d'abduction, adduction. Les risques de blessure de l'artère radiale sont minimes.

Petites articulations des doigts et des orteils

Contrairement à ce qui a pu être dit sur la facilité d'injection de ces articulations du fait de leur caractère superficiel, ce genre d'infiltration est souvent malaisé, excepté lorsque la capsule articulaire est déjà distendue par un épanchement.

4° Les doses

Les doses de Depo Medrol injectées ont été de 40 à 120 mg, soit 1 à 3 millilitres par articulation.

Ce produit permet à volume égal les plus fortes concentrations, propriété non négligeable pour les petites articulations.

La quantité de produit à injecter est déterminée plus par la grosseur de l'articulation que par les signes cliniques.

L'articulation de la hanche reçoit 2 à 3 millilitres par injection, soit 80 à 120 milligrammes de produit.

L'articulation du genou reçoit parfois 1 millilitre, soit 40 milligrammes, mais le plus souvent 2 millilitres, soit 80 milligrammes de produit.

L'articulation scapulo-humérale reçoit 1 millilitre, soit 40 milligrammes de produit.

Enfin, les petites articulations sont injectées d'un millilitre de Depo Medrol, soit 40 mg de produit.

5° Le rythme des injections

Le rythme des injections est essentiellement variable. Dans les poussées évolutives de polyarthrites chroniques rhumatismales, les injections sont répétées tous les 4 ou 5 jours. Le plus souvent, les mêmes polyarthrites ne sont injectées que tous les 8 ou 15 jours, dans plusieurs cas l'intervalle a été de trois semaines et même de plusieurs mois.

C'est ainsi que sur 50 polyarthrites chroniques rhumatismales étudiées :

3 ont dû être injectées tous les 5 jours,

31 entre le 6e et le 15e jour,

10 après le 15e jour,

6 après un mois.

Pour les périarthrites scapulo-humérales, le rythme des injections est un peu plus rapide, de l'ordre d'une injection tous les 4 à 7 jours en début de traitement.

Les rhumatismes dégénératifs coxarthroses ou gonarthroses nécessitent une injection de Depo Medrol tous les 10 ou 15 jours.

Quels qu'aient été les résultats, nous avons eu pour règle de ne pas dépasser 120 mg, soit 3 millilitres de Depo Medrol pour une période de six jours.

6° L'expérimentation clinique

L'expérimentation clinique a porté sur 79 malades, dont :

50 atteints de polyarthrites chroniques rhumatismales,

1 de spondylarthrite ankylosante avec hydarthrose des genoux,

8 de périarthrite scapulo-humérale,

9 de rhumatismes inflammatoires divers,

11 de rhumatismes dégénératifs, coxarthroses ou gonarthroses.

Ces malades ont reçu 295 injections intra-articulaires de Depo Medrol.

Les résultats obtenus ont été jugés :

très bons,

bons,

moyens,

nuls,

suivant que les injections intra-articulaires de Depo Medrol ont entraîné :

une amélioration très importante,

une amélioration importante,

une simple amélioration,

pas d'amélioration du tout.

Les critères cliniques retenus pour apprécier cette amélioration ont été :

d'une part :

la diminution ou la disparition de la douleur,

l'amélioration de l'état général (dans les cas de rhumatismes inflammatoires),

la reprise fonctionnelle;

d'autre part :

la diminution des signes inflammatoires locaux,

la diminution ou la disparition d'épanchements synoviaux,

la diminution de la vitesse de sédimentation globulaire et de la température (dans les cas des rhumatismes inflammatoires).

CHAPITRE III

RÉSULTATS EN GÉNÉRAL

I. Effet local

Nous étudions successivement l'effet des injections intra-articulaires de Depo Medrol sur la douleur, sur les manifestations inflammatoires, sur l'hydarthrose et sur la mobilisation des articulations injectées.

A. Effet sur la douleur

C'est peut-être l'effet le plus important et sûrement le plus apprécié des malades. Sur 300 injections intra-articulaires de Depo Medrol, nous ne relevons que 3 cas, tous trois des polyarthrites chroniques rhumatismales, dans lesquels l'effet sur la douleur fut nul; encore faut-il préciser qu'il ne nous a pas été possible de suivre cliniquement deux d'entre eux.

Chez les 79 malades de notre étude, nous relevons :

26 très bons effets,

31 bons effets,

19 effets moyens,

3 effets nuls.

Après injection intra-articulaire de Depo Medrol, la disparition ou l'atténuation de la douleur se produit :

dans 68 cas après la première injection,

dans 8 cas après la troisième injection,

dans 3 cas après la cinquième injection.

Cet effet sur la douleur se fait sentir quelques heures après l'injection, en moyenne 6 à 8 heures, parfois 12 heures après. Les effets bien plus tardifs sont exceptionnels, bien que nous ayons pu en noter un, apparu, au dire du malade, trois jours après l'injection d'une articulation métacarpo-phalangienne.

La durée de l'effet des injections intra-articulaires de Depo Medrol sur l'élément douleur est importante. Elle varie sensiblement suivant l'affection considérée.

De l'ordre de 7 jours dans les périarthrites scapulo-humérales, l'effet bénéfique de cette drogue se fait ressentir durant 10 à 13 jours dans les autres rhumatismes inflammatoires.

Sur 50 observations de polyarthrites chroniques rhumatismales, nous relevons 15 cas dans lesquels l'effet d'une seule injection intra-articulaire se fait ressentir pendant plus de 13 jours, dont 6 cas pendant plus d'un mois. Dans un cas, nous avons pu noter la disparition de la douleur articulaire pendant trois mois; c'est là le plus long délai que nous ayons enregistré.

Dans les rhumatismes dégénératifs, l'amélioration de l'élément douleur s'est manifestée durant 10 à 15 jours en moyenne; dans deux cas sur onze pendant plus de 15 jours.

En résumé, l'effet local des injections intra-articulaires de Depo Medrol sur l'élément douleur articulaire est très important. Il se manifeste 6 à 8 heures après la première injection et persiste en moyenne 10 à 15 jours, parfois plus. Cet effet est particulièrement net, important, durable au niveau des genoux; dans notre étude c'est cette articulation qui a été le plus souvent injectée (47 malades sur 79).

B. Effet sur les manifestations inflammatoires locales

L'effet obtenu sur les manifestations inflammatoires articulaires, rougeur, chaleur locale, grâce aux injections intra-articulaires de Depo Medrol, est semblable en valeur absolue et en durée à celui obtenu sur les manifestations douloureuses. C'est dire que les manifestations inflammatoires locales disparaissent en général 12 heures après la première injection intra-articulaire de Depo Medrol, ce phénomène étant particulièrement net au niveau des genoux. La réapparition de la rougeur et de la chaleur locale est précédée par celle de la douleur articulaire. Si le traitement est bien conduit et le rythme des injections bien adapté, ces manifestations inflammatoires locales ne réapparaissent pas.

C. Effet sur l'hydarthrose

Nous envisageons dans un paragraphe à part l'effet des injections intra-articulaires de Depo Medrol sur l'hydarthrose, en particulier au niveau des genoux, car son importance mérite une étude détaillée.

Nous avons apprécié et suivi l'évolution de l'hydarthrose articulaire par mensurations répétées de l'articulation. Au niveau des genoux on suit non seulement l'importance du choc rotulien, qui est souvent un signe peu fidèle, car il peut exister sans qu'il y ait de lame liquidienne, mais surtout le signe de la fluctuation. Il permet d'objectiver des épanchements, souvent minimes, et a l'avantage de présenter une grande fidélité.

Pour rechercher ce signe, il suffit d'empaumer d'une main le genou, en plaçant le pouce et l'index de chaque côté de la rotule au niveau de l'interligne articulaire, alors que le pouce et l'index de l'autre main sont placés de part et d'autre du cul-de-sac sous-quadricipital de la synoviale. En resserrant les deux doigts de cette main on perçoit la fluctuation grâce aux doigts placés de part et d'autre de la rotule, même dans le cas de très petit épanchement.

Dans notre série de malades, nous avons trouvé une hydarthrose chez 29 d'entre eux et avons noté après traitement :

3 guérisons cliniques,
13 très bons résultats,
6 bons résultats,
6 résultats moyens,
1 résultat nul.

Ces 29 malades étaient atteints soit de polyarthrites chroniques rhumatismales, soit de gonarthrose.

La proportion de très bons résultats est particulièrement importante dans les gonarthroses, on en relève 7

sur 8 malades. C'est dans cette série que l'on note le seul échec chez un jeune homme de 19 ans, non hospitalisé d'ailleurs. Ces résultats ont été obtenus après seulement une ou deux injections intra-articulaires.

Chez les malades atteints de polyarthrites chroniques rhumatismales, la diminution de l'hydarthrose s'est manifestée moins rapidement, mais a une importance de tout premier ordre. Nous notons deux guérisons cliniques, dont l'une chez une malade porteuse d'une monstrueuse hydarthrose que rien n'avait jusque-là pu réduire et dont nous rapportons par ailleurs l'observation.

Chez les autres malades, les résultats sont bons ou très bons. Enfin, dans aucun cas, nous ne relevons d'échec caractérisé.

Dans cette série de malades atteints de polyarthrites chroniques rhumatismales, la diminution de l'hydarthrose se manifeste 1 à 3 jours après l'injection, mais l'assèchement de l'articulation n'est obtenu qu'après 4 ou 5 injections intra-articulaires, parfois qu'après la 10^{e} ou 15^{e}.

En résumé, les injections intra-articulaires de Depo Medrol ont une action remarquable sur les épanchements liquidiens intra-articulaires. Les résultats sont pratiquement constants, leur importance presque toujours très grande. Ils se retrouvent chez des malades qu'aucune thérapeutique n'avait réussi à améliorer. L'effet se manifeste environ 24 heures après la première injection; rarement plus de 4 ou 5 injections intra-articulaires sont nécessaires pour obtenir une réduction très marquée ou une disparition de l'hydarthrose.

D. Mobilisation

Les injections intra-articulaires de Depo Medrol facilitent grandement la mobilisation articulaire, que ce soit une mobilisation active ou passive. Elles permettent le plus souvent la mécanothérapie.

Les résultats sont particulièrement nets au niveau de l'articulation scapulo-humérale. La diminution de l'élément douleur joue un rôle important dans la possibilité de mobilisation articulaire, mais il semble que l'on obtienne un assouplissement de l'articulation qui est loin d'être négligeable.

Les meilleurs résultats dans le domaine de la mobilisation articulaire sont obtenus par association des injections intra-articulaires à la mécanothérapie; mais à elle seule, la corticothérapie locale a un effet très important.

II. Effet général

A. Effet sur les autres articulations

Cet effet est certain et à peu près parallèle à l'effet obtenu sur l'articulation traitée.

Il faut rappeler que lors des atteintes pauci ou polyarticulaires, seule l'articulation la plus atteinte a été injectée dans le cas de grosses articulations; deux articulations au maximum ont été injectées dans le cas de petites articulations du genre métacarpo-phalangiennes et inter-phalangiennes. Jamais la dose de 120 mg de Depo Medrol pour une période de six jours n'a été dépassée.

Dans 92 % des cas, quand on obtient une diminution ou une cédation de la douleur au niveau de l'articulation injectée, on observe simultanément une amélioration au niveau des autres articulations douloureuses.

Dans quelques cas, l'amélioration générale est en valeur absolue, comparable à l'amélioration locale, mais dans la majorité des observations, si elle est nette, elle reste un peu moins importante, mais tout aussi durable.

Dans 35 % des observations, on note une amélioration parallèle des articulations malades non injectées, tant en intensité qu'en durée. Ces derniers résultats sont notés dans les rhumatismes inflammatoires, polyarthrites chroniques rhumatismales tout spécialement. Le plus souvent

c'est le genou qui est injecté, alors que le malade souffre en même temps de l'épaule, du coude, du poignet, des inter-phalangiennes, de la hanche ou de la tibio-tarsienne. dans quelques cas de plusieurs de ces articulations simultanément.

B. Effet sur l'état général

Dans de nombreux cas, nous avons noté un mieux être du malade après injection d'une de ses articulations. Il s'en suit une légère euphorie, un meilleur moral, un intérêt plus marqué pour la vie quotidienne, ainsi qu'une volonté de guérison. Cet état de fait est exploité pour mettre en application les thérapeutiques complémentaires du genre mécanothérapie ou physiothérapie, le médecin obtenant dès lors une meilleure coopération du malade.

On assiste à une réapparition de l'appétit, à une reprise d'activité, certes légère au début, mais grandement efficace auprès de malades handicapés depuis de longs mois par un rhumatisme chronique et souvent réduits à un état semi-grabataire.

Ces effets rappellent les effets généraux des corticoïdes *per os*, mais l'activité anti-inflammatoire prend ici nettement le pas sur les activités autres, métaboliques par exemple.

On voit disparaître des syndromes de Cushing préexistants, on ne note pas de baisse significative des 17 céto et 11 oxystéroïdes. La supériorité d'action de la voie intra-articulaire est ici évidente.

C. Effet sur la température

La baisse de la température après injection de Depo Medrol dans une articulation fait rarement défaut. Les résultats chiffrés demanderont à être interprétés, car pour une même quantité de produit injecté dans une articulation, la baisse thermique sera fonction de l'état général du malade, et plus particulièrement du fait qu'il se trouve en poussée évolutive ou au contraire dans une période de relative stabilité.

Sur les 50 polyarthrites chroniques rhumatismales étudiées, nous avons pu suivre la courbe thermique de 25 malades. Chez tous ces malades la baisse thermique intervient dès la douzième heure, parfois dès la sixième, au plus tard au bout de 24 heures après l'injection intra-articulaire.

— Chez 4 malades, la baisse thermique est comprise entre 1 et 2 degrés;

— Chez 15 malades, la baisse thermique est de l'ordre d'un degré;

— Chez 5 malades, la baisse thermique est inférieure à cinq dixièmes de degré;

— Chez un, la baisse de la température est nulle.

Cette baisse de température persiste deux à trois jours.

D. Effet sur la vitesse de sédimentation globulaire

Comme pour la température et peut-être, ici d'une façon plus précise, l'effet d'une injection intra-articulaire de Depo Medrol sur la vitesse de sédimentation globulaire

dépendra de la période, évolutive ou non, que traverse le malade.

La vitesse de sédimentation globulaire a été mesurée dans tous les cas, suivant la méthode de WESTERGREN. Ses variations seront donc données en millimètres.

Chez 25 malades soumis à des mesures répétées de la vitesse de sédimentation globulaire, nous avons noté :

— une baisse de 10 à 20 millimètres chez 3 d'entre eux;

— une baisse de l'ordre de 10 millimètres chez 6 d'entre eux;

— une baisse de l'ordre de 5 millimètres chez 3 d'entre eux;

— un effet nul chez 13 d'entre eux.

La diminution de la vitesse de sédimentation globulaire, quand elle existe, persiste en moyenne huit jours.

Il faut noter que tous ces résultats ont été obtenus sur des malades hospitalisés, atteints de rhumatismes inflammatoires graves, qui n'avaient pu être équilibrés de façon satisfaisante par des traitements généraux classiques, ni par la corticothérapie *per os*.

III. Les « side effects »

Les « side effects » du Depo Medrol utilisé en injection intra-articulaire sont rares; s'ils existent, ils sont courts, se manifestent durant 48 heures tout au plus. Dans tous les cas, ils sont bénins, absolument hors de proportion des « side effects » de la corticothérapie générale.

A. « Side effects » subjectifs

Sur les quelques 300 injections de Depo Medrol recensées, nous n'avons relevé que 7 cas de manifestations douloureuses faisant suite à une injection intra-articulaire. On note 2 cas de manifestation douloureuse importante, tous deux après injection du coude pour épicondylite. La douleur persiste 48 heures dans un cas, 4 jours dans l'autre. Dans les 5 autres cas, les manifestations douloureuses vont de la simple gêne à la douleur supportable, apparaissent dès l'injection et durent de quelques heures à 48 heures au maximum.

Nous relevons par ailleurs quelques cas d'irritabilité et de nervosité, un cas d'état nauséeux dans les 24 heures suivant l'injection intra-articulaire.

Enfin, parmi les « side effects » subjectifs, nous avons noté des insomnies, dans la nuit qui suit l'injection intra-articulaire.

B. « Side effects » objectifs

Nous n'avons jamais relevé de signes de surcharge en corticoïdes chez les malades soumis aux injections intra-articulaires de Depo Medrol, quelle qu'ait été la dose administrée (nous n'avons jamais dépassé 120 mg pour une période de six jours).

Les seuls signes que nous ayons objectivé, ont été quelques bouffées vaso-motrices, régressant spontanément 24 à 48 heures après l'injection; en tout trois cas, dont un avec bouffissure du visage durant 12 heures.

Par contre, chez tous les malades, nous avons noté une importante augmentation de la diurèse après injection intra-articulaire de Depo Medrol.

La quantité d'urine émise par jour augmente en moyenne de 500 à 600 centimètres cubes et dans plusieurs cas de près de un litre. Cette augmentation de la diurèse, mesurée chez les malades hospitalisés, est constante; nous ne relevons que deux exceptions, soit moins de 8 %. Elle se déclanche 6 à 12 heures après l'injection intra-articulaire, parfois 24 à 48 heures après.

Elle dure au moins 24 heures, dans la majorité des cas 48 heures, mais peut persister durant 4 et 5 jours.

Son intensité et sa durée ne semblent pas proportionnées à la quantité de Depo Medrol administrée.

C. Incidents graves ou accidents

Toutes les injections ayant été pratiquées avec les précautions d'aseptie exposées par ailleurs, nous n'avons

relevé dans cette expérience aucun accident ou incident grave.

En résumé, la préparation actuelle de Depo Medrol est parfaitement tolérée en injection intra-articulaire. Elle n'engendre que peu de « side effects » qui, s'ils existent, sont bénins et de courte durée. Aucun incident grave ou accident n'est à redouter si l'on se conforme aux règles classiques d'aseptie et si l'indication d'injection intra-articulaire de corticoïde est correctement posée.

CHAPITRE IV

L'ACÉTATE DE 6 ALPHA MÉTHYL PREDNISOLONE DANS LES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES

I. L'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone dans la polyarthrite chronique rhumatismale

La polyarthrite chronique rhumatismale est sûrement l'indication de choix des injections intra-articulaires de Depo Medrol. Cette thérapeutique n'est toutefois pas prescrite seule, mais en association avec l'aspirine et les anti-malariques de synthèse.

La corticothérapie par voie générale a été pratiquement abandonnée chez les malades traités dans le Service et ce pour plusieurs raisons. D'une part, elle n'entraîne jamais la guérison d'une polyarthrite chronique rhumatismale, masquant tout au plus les périodes évolutives; d'autre part, elle se montre particulièrement dangereuse, car utilisée à des doses non négligeables durant de nombreuses années. Presque toujours apparaissent alors des « side effects » redoutables qui grèvent chaque jour un peu plus la santé du patient et qui vont parfois jusqu'à

entraîner la mort, alors qu'une polyarthrite chronique rhumatismale non traitée ne tue jamais.

Ces accidents de la corticothérapie générale sont une réalité. Dans notre étude, sur 50 polyarthrites chroniques rhumatismales, nous avons relevé :

11 syndromes de Cushing, dont 4 particulièrement importants;

2 tuberculoses pulmonaires liées à la corticothérapie;

1 pneumopathie grave;

2 ulcères gastriques;

1 hémorragie digestive;

1 diabète;

3 ostéoporoses rachidiennes fractuaires.

Tous ces malades étaient traités depuis plusieurs années par les différents stéroïdes connus, les essayant l'un après l'autre, au fur et à mesure de leur commercialisation. Ces thérapeutiques n'avaient enrayé en rien le génie évolutif de leur rhumatisme et pour la plupart, ces malades se présentaient, lors de leur entrée dans le Service, avec un état général fort altéré, une impotence fonctionnelle importante, des douleurs articulaires particulièrement vives et tenaces, une vitesse de sédimentation globulaire et une température élevées.

Dès le début de leur hospitalisation, la corticothérapie par voie générale a été supprimée avec toutes les précautions d'usage et remplacée par des injections intra-articulaires de Depo Medrol associées à des thérapeutiques dites « substitutives ».

Comme l'avaient déjà préconisé Savage et Coste, ces malades ont reçu des injections intramusculaires d'A.C.T.H. d'une part; d'autre part et surtout, des anti-malariques de synthèse par voie buccale, ainsi que de l'aspirine. La posologie des anti-malariques de synthèse a dû être établie en fonction des tolérances particulières, le rythme des injections intra-articulaires de Depo Medrol en fonction de l'évolutivité de la maladie et des résultats obtenus.

Toutefois, l'association aux sels d'or ou de cuivre n'a été que rarement utilisée.

L'orthopédie a toujours été associée à la corticothérapie locale. Les plâtres de posture, notamment au niveau des mains et des poignets, ont été mis en place dès le début du traitement. Leur parfaite adaptation à la position du membre ankylosé a été vérifiée; quand la position vicieuse était améliorée, les plâtres de posture étaient remodelés.

Enfin, le repos au lit a été prescrit lors des poussées évolutives et chaque fois que l'on avait une diminution marquée de la capacité fonctionnelle.

Compte tenu de ces précautions et des associations thérapeutiques, les résultats obtenus avec les injections intra-articulaires de Depo Medrol peuvent être divisés en deux groupes :

1° Dans un premier groupe, les résultats sont spectaculaires, dès les premières injections on assiste à une disparition presque totale de la douleur et à une amélioration de l'état général. Très rapidement les injections peuvent être espacées de plusieurs semaines à plusieurs mois. Dans quelques cas même elles peuvent être interrompues.

2° Dans un deuxième groupe de 13 cas sur 50, au contraire, les résultats sont moins brillants. Jamais inefficaces en totalité, les injections intra-articulaires doivent être répétées à intervalle fixe et souvent très longtemps. Leur effet sur la douleur est net durant 4 à 6 jours, l'injection doit être renouvelée dès le 8e jour. Il semble alors que l'on masque le rhumatisme, mais qu'on n'atteigne pas la maladie en elle-même.

Les résultats ne semblent que difficilement prévisibles. Certaines polyarthrites chroniques rhumatismales du groupe III ou IV de Duthié réagissent mieux au traitement que d'autres du groupe II; pas plus la durée d'évolution, que le mode de début ou que l'importance de la positivité des tests de Waaler Rose ou du Latex, ne semblent pouvoir apporter un élément valable de pronostic.

La polyarthrite chronique rhumatismale est une maladie évolutive qui semble devoir, dans certains cas, détruire ou altérer le cartilage articulaire, quoique l'on fasse. Le but essentiel de la thérapeutique est alors d'apporter le maximum de « confort » au malade durant cette évolution et d'éviter à tout prix l'ankylose des articulations en position vicieuse, tant pour les genoux que pour les mains et les doigts. Le génie évolutif du rhumatisme épuisé, le malade sera peut-être handicapé, mais ne restera pas infirme.

Il faut noter enfin que même pour les malades chez qui les injections intra-articulaires de Depo Medrol ont dû être longtemps répétées, jamais de « side effects » fâcheux n'ont été à signaler. De plus, des syndromes de

Cushing particulièrement nets ont pu régresser en cours de traitement.

Observation n° 1

Mme Cast... (Eloïse), 38 ans.

Cette malade présente une polyarthrite chronique rhumatismale à mode de début insidieux, évoluant depuis onze ans et touchant, les unes après les autres, toutes les articulations, en particulier les chevilles et les genoux, respectant par contre les poignets.

Dès 1955, la malade est soumise à la corticothérapie générale; d'abord Cortisone, puis Cortancyl (15 mg par jour), puis Medrol, enfin Dectancyl (1,5 mg par jour) jusqu'en novembre 1960.

Décembre 1960 : Hospitalisation à l'Hôpital d'A.... devant l'apparition d'un syndrome Cushingoïde très important, avec hirsutisme, érythrose faciale, oligoménorrhée « Bosse de Zébu ». La corticothérapie est brusquement abandonnée, la malade devient grabataire.

Février 1961 : Hospitalisation dans le Service.

Malade grabataire, Cushingoïde, amaigrie, souffrant beaucoup, fébrile, avec une vitesse de sédimentation globulaire particulièrement élevée.

La mobilité des genoux est très diminuée; par ailleurs, hydarthroses monstrueuses remontant jusqu'au tiers moyen de la cuisse.

La ponction de l'hydarthrose ramène 350 millilitres à droite, 200 millilitres à gauche, d'un liquide inflammatoire.

Injection de 2 millilitres de Depo Medrol intra-articulaire et anti-malarique de synthèse *per os*.

Amélioration rapide des douleurs articulaires.

Nouvelles ponctions articulaires au huitième jour, puis tous les dix jours et nouvelles injections de Depo Medrol.

Dès le quinzième jour, la marche avec appui est possible.

29 mars 1961 : La malade sort du Service très améliorée. Le syndrome Cushingoïde a régressé. Seule persiste l'érythrose faciale.

La malade est revue à la consultation tous les 8 ou 15 jours et reçoit 2 à 3 millilitres de Depo Medrol dans le genou droit ou gauche.

Septembre 1961 : Les deux genoux sont absolument secs, mais encore douloureux, nécessitant 80 milligrammes de Depo Medrol tous les quinze jours.

L'état général de la malade est satisfaisant.

⁂

Observation n° 2

M. Pel... (Edmond), 58 ans.

Ce malade présente une polyarthrite chronique rhumatismale ayant débuté il y a cinq ans, d'une façon insidieuse, au niveau des tibio-tarsiennes.

Test de Waaler Rose positif (1/16).

Test du Latex positif.

Les articulations des genoux et des tibio-tarsiennes sont particulièrement douloureuses malgré cinq mois de corticothérapie générale à base de Triamcinolone. Le malade est fébrile, la vitesse de sédimentation élevée.

14 juin 1961 : Injection de 2 millilitres de Depo Medrol dans le genou droit, répétée tous les sept jours. Dès le lendemain de l'injection, disparition des phénomènes douloureux, tant au niveau des deux genoux que des tibio-tarsiennes.

24 juillet 1961 : Seules les injections intra-articulaires soulagent le malade. Les douleurs articulaires cèdent totalement durant quatre jours, puis réapparaissent très progressivement.

9 août 1961 : L'amélioration se confirme. Le malade, dès cette date, ne reçoit plus qu'une injection intra-articulaire tous les deux mois (par ailleurs anti-malarique de synthèse et aspirine *per os*).

⁂

Observation n° 3

M. Com... (Charles), 51 ans.

Ce malade présente une polyarthrite chronique rhumatismale de catégorie III (de Duthié) ayant débuté il y a dix ans, d'une manière insidieuse, au niveau des chevilles.

Le test de Waaler Rose est positif au 1/64.

De 1951 à 1954, ce malade a absorbé de la cortisone presque quotidiennement.

En 1955, reprise de la corticothérapie générale, à raison de 5 à 20 milligrammes de cortancyl par jour.

En 1956, apparition d'une tuberculose pulmonaire bilatérale grave avec bacilloscopies positives.

En 1957, hospitalisation d'urgence, dans le coma, avec une bronchopneumonie et une défaillance cardiaque droite.

Décembre 1960, ce malade est hospitalisé dans le Service avec un syndrome Cushingoïde et une ostéoporose; la corticothérapie générale est progressivement interrompue.

2 janvier 1961, injection de 2 millilitres de Depo Medrol dans le genou gauche. Amélioration très nette dès le lendemain des phénomènes douloureux tant au niveau des genoux que des métacarpo-phalangiennes.

16 janvier 1961, nouvelle injection de 2 millilitres de Depo Medrol dans le genou gauche. Amélioration de la douleur dès le lendemain.

20 janvier 1961, crise douloureuse au niveau des scapulo-humérales, qui sont rouges, douloureuses, bloquées. Injection de 1 millilitre de Depo Medrol dans chaque épaule, trois jours après les épaules ne sont plus douloureuses et ont récupéré une grande partie de leurs mouvements.

2 février 1961, dès lors le malade reçoit une injection intra-articulaire de 2 millilitres de Depo Medrol (genou) environ tous les dix jours.

24 mars 1961, sur sa demande, le malade, dont le syndrome Cushingoïde a disparu, quitte le Service très amélioré au point de vue polyarthrite chronique rhumatismale, mais avec des bacilloscopies toujours positives et des BK résistants à tout, sauf à la kanamycine.

Commentaires :

Cette observation illustre encore une fois, si besoin est, le danger et la nocivité de la corticothérapie générale prolongée, qui, tout en n'améliorant en rien la polyarthrite chronique rhumatismale de ce malade, a introduit dans le tableau clinique un pronostic vital particulièrement sombre. Les injections intra-articulaires de Depo Medrol associées aux anti-malariques de synthèse ont amélioré d'une façon très appréciable les douleurs articulaires, tout en permettant la disparition des signes de surcharge en corticoïdes.

Observation n° 4

M^me^ Gui... (Amélie), 64 ans.

Cette malade présente une polyarthrite chronique rhumatismale depuis dix-neuf ans. Depuis plus de quatre ans, elle est soumise à la corticothérapie par voie générale à doses variables, de même elle reçoit plusieurs séries de sels d'or. Actuellement, prend 1 comprimé de Cortancyl et 3 ou 4 comprimés d'aspirine par jour.

19 novembre 1960, la malade souffre du pied droit, bien qu'il y ait en réalité une grosse atteinte des deux

pieds. Par ailleurs, rachialgies vraisemblablement dues à une déminéralisation diffuse de son squelette. Elle reçoit ce jour une injection de Dexamétasone dans la cheville droite.

25 novembre 1960, les douleurs de la cheville droite persistent toujours.

24 décembre 1960, poussée évolutive polyarticulaire. La malade souffre particulièrement des genoux, qui présentent une petite hydarthrose. Injection de 2 millilitres de Depo Medrol dans le genou gauche.

29 décembre 1960, amélioration très nette de l'état général. Disparition de la douleur au niveau de toutes les articulations.

17 janvier 1961, devant une poussée fluxionnaire, injection de 1 millilitre de Depo Medrol dans le poignet et la cheville droite.

23 janvier 1961, disparition de la douleur des poignets et de la cheville droite, mais elle souffre de l'épaule gauche, qui reçoit 1 millilitre de Depo Medrol.

27 février 1961, nouvelle poussée douloureuse au niveau de l'épaule gauche, qui est injectée de 1 millilitre de Depo Medrol. Par ailleurs, anti-malariques de synthèse *per os*.

27 novembre 1961, depuis sept mois elle ne souffre plus. Actuellement l'épaule droite est douloureuse. Elle reçoit 1 millilitre de Depo Medrol par voie antérieure.

6 février 1962, douleur de l'épaule gauche, que l'on injecte de 1 millilitre de Depo Medrol par voie sous-acromiale externe.

Commentaires :

Ainsi, chez cette malade de 64 ans, qui présentait une déminéralisation diffuse du squelette, les injections intra-articulaires de Depo Medrol, en association avec les anti-malariques de synthèse, ont permis de supprimer la corticothérapie générale. De plus, une injection intra-articulaire de Depo Medrol tous les deux à sept mois permet d'équilibrer sa polyarthrite chronique rhumatismale.

II. L'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone dans la spondylarthrite ankylosante

Le Depo Medrol en injections intra-articulaires n'entre dans le cadre du traitement de la spondylarthrite ankylosante que dans la mesure où les articulations périphériques sont touchées. Cette éventualité semble fréquente chez les spondylarthritiques, qui en général présentent des arthrites graves des genoux et des hanches (R. Ruffié - A. Fournié).

Dans notre étude, nous n'avons pu réunir qu'une arthrite des genoux, traitée par le Depo Medrol, chez un malade de 41 ans, dont le rhumatisme évoluait depuis deux ans malgré une corticothérapie générale. En plus de son atteinte rachidienne, ce malade souffrait particulièrement d'un genou, dont la synoviale était distendue par une hydarthrose.

On injecte alors 2 millilitres de Depo Medrol. Dès la première injection, on assiste à une diminution spectaculaire de la douleur; le résultat est bon. De même, nous notons une amélioration presque aussi importante au niveau des autres articulations douloureuses : hanches et genou opposé.

Toujours dès la première injection nous assistons à une disparition presque totale de l'hydarthrose.

Ces résultats persistent durant trois semaines, délai au bout duquel le malade reçoit dans son genou une nouvelle injection de Depo Medrol.

L'état général du malade, qui prend par ailleurs Butazolidine et anti-malariques de synthèse, est satisfaisant.

Traitement d'appoint dans le cadre de la spondylarthrite ankylosante, mais valeur toute particulière au niveau des arthrites périphériques, telles semblent être ici les indications des injections intra-articulaires de Depo Medrol.

III. L'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone dans la goutte

La goutte est un rhumatisme bien particulier dont le traitement de base ne saurait reposer sur la corticothérapie générale ou même locale. Ici les injections intra-articulaires de corticoïde ne doivent être considérées que comme un adjuvant thérapeutique, la Colchicine et les uricoéliminateurs de synthèse occupant la place de choix dans le traitement.

Dans les crises de goutte typiques, avec atteinte du gros orteil ou du tarse, il vaut mieux s'abstenir de toute injection locale de corticoïde et adopter plutôt un traitement à base de Phényl Butazone pour obtenir une cédation rapide de la douleur.

Par contre, en présence d'une crise de goutte atypique aiguë, localisée sur une grosse articulation: genou, coude, épaule ou poignet, l'injection locale de corticoïde pourra donner une amélioration rapide de la crise.

Observation :

M. Pel.... 58 ans, présente une goutte tophacée évoluant depuis dix-huit ans. Les crises sont successivement localisées au poignet, à l'épaule, à la main, enfin au genou. Apparaît alors une hydarthrose du genou gauche de

moyenne abondance. La ponction ramène un liquide clair bourré de matériel tophacé. L'articulation est particulièrement douloureuse.

L'injection intra-articulaire de 2 millilitres de Depo Medrol entraîne une diminution marquée de la douleur et une réduction considérable de l'hydarthrose. Les effets se font ressentir durant environ quinze jours.

CHAPITRE V

L'ACÉTATE DE 6 ALPHA MÉTHYL PREDNISOLONE DANS LES RHUMATISMES ABARTICULAIRES

I. L'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone dans la périarthrite scapulo-humérale

Les périarthrites scapulo-humérales semblent réagir très favorablement aux injections locales de Depo Medrol qui entraînent rapidement une nette amélioration ou une disparition complète de tous les symptômes.

Dans tous les cas, que la périarthrite scapulo-humérale soit associée ou non à une cervicarthrose, les malades ont bénéficié d'une mécanothérapie prudente et de la physiothérapie.

Avant la mise en œuvre de tout traitement, l'étiologie de la périarthrite scapulo-humérale doit être soigneusement recherchée; radiographies de l'articulation, électrocardiogramme et radiographie pulmonaire seront pratiqués presque systématiquement.

L'importance et la rapidité du résultat dépendront du stade évolutif du rhumatisme; les formes hyperalgiques

de début étant améliorées par une seule injection, l'élément douleur étant ici prédominant.

Pour les formes chroniques, évoluant depuis cinq à six mois, ne présentant pas une fibrose particulièrement importante, les résultats sont encore bons ou très bons, tant au point de vue douleur que récupération fonctionnelle. Une moyenne de cinq injections locales répétées tous les deux à sept jours est nécessaire.

Par ailleurs, la topographie des lésions ou leur importance radiologique ne semblent pas avoir de grande incidence sur les résultats.

Sur 8 observations étudiées, nous relevons :

2 guérisons cliniques,

2 très bons résultats,

2 bons résultats,

2 résultats moyens.

Observation :

M^me^ Pu..., 33 ans, présente depuis six mois une périarthrite scapulo-humérale droite, d'abord peu douloureuse et limitant surtout la rétropulsion. Actuellement, la douleur est très importante même au repos; la mobilisation de l'articulation impossible.

— Une première injection de Depo Medrol par voie sous-acromiale externe n'amène que peu d'amélioration.

— Deux jours plus tard, nouvelle injection de 1 millilitre de Depo Medrol par voie antérieure. L'amélioration est substantielle, mais l'épaule reste bloquée.

— Dès la troisième injection, la malade ne souffre plus au repos.

— Après un délai de quatre jours, nouvelle injection par voie antérieure de 1 millilitre de Depo Medrol. La malade va nettement mieux. On met en œuvre massages et mécanothérapie.

— Sept jours plus tard, la malade reprend son travail. La douleur a disparu, la mobilité de l'épaule est normale.

II. L'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone dans les autres rhumatismes abarticulaires

Chez deux malades présentant une épicondylite, un très bon résultat a été obtenu dès la première injection tant au point de vue douleur que mobilisation articulaire. Dans ces deux cas, toutefois, après injection *loco dolenti* de 2 millilitres de Depo Medrol, nous notons une réaction douloureuse nette se prolongeant dans un cas pendant quatre jours.

De même, deux injections de 1 millilitre de Depo Medrol au niveau de la troisième métacarpo-phalangienne d'une main traumatique, douloureuse depuis un an, ont entraîné la disparition de la douleur et une nette amélioration de la mobilité articulaire.

CHAPITRE VI

L'ACÉTATE DE 6 ALPHA MÉTHYL PREDNISOLONE DANS LES RHUMATISMES DÉGÉNÉRATIFS

Dans le cas d'arthrose, le mécanisme d'action du produit semble être double ; d'une part action antalgique, d'autre part action anti-inflammatoire locale. Les meilleurs résultats ont été obtenus sur des gonarthroses ; une coxarthrose a bénéficié particulièrement des injections locales de Depo Medrol.

La possibilité d'amélioration par le traitement local semble liée, plus que pour tout rhumatisme articulaire, au degré d'atteinte de l'articulation. En face de surfaces articulaires profondément altérées dans leur forme et dans leur structure, on ne pourra demander à la cortico-thérapie locale qu'un effet antalgique, parfois anti-inflammatoire, mais de toute façon de durée assez limitée. Les possibilités de cette thérapeutique locale, associée par ailleurs aux anabolisants, seront tout autres si l'atteinte articulaire n'est que légère et compatible avec la fonction de l'articulation.

Nous avons étudié l'action des injections locales de Depo Medrol chez onze gonarthroses, dont deux bilatérales.

Les résultats ont été cotés d'après l'amélioration subjective de la douleur d'une part, d'après la diminution de l'hydarthrose et la mobilité articulaire d'autre part.

Il est intéressant de préciser que les améliorations subjectives et objectives chez un même malade ne sont pas toujours parallèles; importantes pour la douleur, elles le sont parfois bien moins pour l'hydarthrose et inversement. L'atteinte méniscale, prémonitoire ou contemporaine de la gonarthrose, visualisée par la seule arthrographie gazeuse, semble avoir un rôle à jouer dans l'évolution de l'arthrose.

Sur 11 malades, nous avons noté :

5 très bons résultats,

4 bons résultats,

2 résultats moyens.

L'effet a été obtenu dès la première injection de 2 millilitres de Depo Medrol et a persisté durant dix à vingt jours en moyenne.

Les résultats les plus spectaculaires sont obtenus chez des malades dont l'arthrose évolue cliniquement depuis peu de temps. Nous notons tout de même une amélioration remarquable, tant subjective qu'objective, chez un malade de 51 ans qui souffrait de ses genoux depuis dix-huit ans. Dans ce cas, l'amélioration ne persiste que durant six jours après l'injection locale.

Observation :

M^me^ Ru..., 66 ans, présente une gonarthrose droite traitée depuis longtemps d'une manière ambulatoire.

17 décembre 1960: Douleurs vives au niveau des deux genoux, rendant la marche difficile.

Le genou droit est chaud et présente une hydarthrose mécanique, signe du rabot fortement positif.

Enfin, surcharge pondérale traitée par ailleurs.

Le genou droit est injecté de 1 millilitre de Depo Medrol.

7 février 1961 : La malade est depuis plus d'un mois très améliorée au point de vue douleur, l'hydarthrose a disparu.

Nouvelle injection de 2 millilitres de Depo Medrol. L'amélioration persistant, la malade n'a pas reçu depuis de nouvelle injection.

***

Dans la coxarthrose, notre étude des injections locales de Depo Medrol n'a porté que sur un seul cas.

M^me^ Biel... (Maria), 59 ans, souffre depuis cinq ans de sa hanche gauche. La douleur s'est installée progressivement, mais actuellement rend la marche avec appui très difficile, sans appui impossible. La radiographie visualise une coxarthrose polaire supérieure à gauche. Les divers mouvements de la hanche sont très limités et très douloureux.

Le 15 mars 1962: La coxo-fémorale gauche est injectée de 2 millilitres de Depo Medrol par voie antérieure. L'injection est indolore, douze heures après l'injection une légère diminution de la douleur apparaît. L'amélioration se précise dès le lendemain et persiste une huitaine de jours.

Le 30 mars 1962: Nouvelle injection locale de 2 millilitres de Depo Medrol. Dès cette deuxième injection, la douleur disparaît presque entièrement, alors que la mobilisation de la hanche, sans être parfaite, est possible et non douloureuse. La marche sans appui est possible, la malade peut même monter et descendre les escaliers. Devant cette amélioration, la malade demande à sortir du Service.

CHAPITRE VII

CONTRE-INDICATIONS DES INJECTIONS INTRA-ARTICULAIRES D'ACÉTATE DE 6 ALPHA MÉTHYL PREDNISOLONE

Elles sont très limitées.

Les doses d'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone injectées dans les cavités articulaires sont faibles.

De plus, la diffusion hors de l'articulation est peu importante et très étalée dans le temps. De ce fait, la concentration plasmatique en corticoïde est toujours très faible, minime même, par rapport à celle de la cortico-thérapie générale.

En conséquence, il n'y a pas de contre-indications générales.

Les contre-indications locales sont peu nombreuses, mais impérieuses : ce sont les arthrites infectieuses et bacillaires en particulier.

Dans les cas de fracture articulaire avec arthrite post-traumatique, les injections locales de corticoïdes ne semblent pas recommandées.

CONCLUSION

Les injections locales d'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone présentent un intérêt certain en rhumatologie.

Dans le cadre des rhumatismes inflammatoires et tout spécialement dans la polyarthrite chronique rhumatismale, elles constituent une thérapeutique de choix. Leur association aux anti-malariques de synthèse *per os* et à l'aspirine est très bénéfique.

L'effet local :

est important et soutenu pour la douleur,

est de tout premier plan pour l'hydarthrose.

L'effet général est comparable à celui des meilleures présentations injectables de dérivés corticoïdes.

Bien tolérées dans la presque totalité des cas, compte tenu des précautions d'aseptie indispensables, les injections locales d'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone apportent ici un moyen thérapeutique majeur qui ne peut toutefois entraîner la guérison. Seules les formes hyperalgiques de polyarthrite chronique rhumatismale au début semblent encore relever d'une corticothérapie générale transitoire.

Dans le cadre des rhumatismes dégénératifs, l'action particulièrement prolongée des injections locales d'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone est à retenir.

Dans le cadre des rhumatismes abarticulaires, leur association à la physiothérapie et à la mécanothérapie permet l'obtention rapide de résultats très satisfaisants.

Grâce aux nouveaux dérivés corticoïdes, dont l'Acétate de 6 Alpha Méthyl Prednisolone, les injections locales ont acquis en rhumatologie une place de choix; l'effet anti-inflammatoire et antalgique est obtenu sans apparition de réaction métabolique fâcheuse.

Vu : *Le Président de Thèse,*
R. RUFFIÉ.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 9 mai 1962.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE CONSULTEE

1. Abraham (P.). — L'hydrocortisone locale en rhumatologie. *Thèse Médecine*, Toulouse, 1954.

2. Arlet (J.), Mole (J.). — Continued corticotherapy (cortisone and hydrocortisone) in chronic inflammatory rheumatism. *Rev. Espan. Reum.*, 1956, 6, 363-372 (n° 6 avril).

3. Auquier (L.). — Traitement de la P.C.R. *L'Hôpital*, 1959, 47, 384-390 (n° 700 novembre).

4. Bach (F.). — Intra-articular steroïds. *British Med. Jour.*, 1960, p. 733 (3 septembre).

5. Baumgartner (Ph.), Souplet (P.), Boulet-Gercourt (J.). — Les rhumatismes chroniques inflammatoires. *Gaz. Méd. de France. Bilan Thérapeutique*, 1959, 66, 2037.

6. Berthoud, Dentaud, Albercht. — Les injections intra-articulaires d'hydrocortisone et de prednisolone dans le traitement des rhumatismes. *Rev. Méd. de la Suisse Romande*, 1957, 77, 929-938.

7. Bertrand (J.), Riffat (G.), Loras (B.), Rondelet (J.). — Elevation des corticoïdes plasmatiques après injection intra-articulaire de dérivés cortisoniques (Delta-hydrocortisone). *Rev. Franç. d'Et. Clin. et Biol.*, 1959, 4, 159-161.

8. Bertrand (J.), Riffat (G.), Loras (B.), Rondelet (J.). — A propos des injections multi-articulaires de Delta-hydrocortisone et de la diffusion des stéroïdes dans la circulation générale. *Lyon Médical*, 1959, 91 (17), 747-754 (26 avril).

9. Bickel (G.). — La corticothérapie de la P.C.E. *Méd. et Hygiène,* 1960, 484, 905 (30 décembre).

10. Bickel (G.). — Le traitement des polyarthrites atypiques. *Rev. du Rhumatisme,* 1959, 26, 609-617 (n° 10).

11. Boland (E.W.). — Anti-rheumatic effects of hydrocortisone, hydrocortisone acetate and cortisone as compared with cortisone acetate. *Brit. Med. Journ.,* 1952, 1, 559-564 (mars).

12. Brown (E.M.), Frain (J.B.), Udell (L.), Hollander (J.L.). — Locally administered hydrocortisone in the rheumatic diseases. A. Summary of its use in 547 patients. *Amer. Journ. Med.,* 1953, 15, 656.

13. Brown (H.), Englert (E.), Wallach (S.), Simons (E.L.). — 17 hydroxycorticosteroïds metabolism in liver diseases. *J. Clin. Invest.,* 1954, 33, 1524.

14. Cantu-Trevino (V.). — Technique, indications et résultats des injections d'acétate d'hydrocortisone en rhumatologie. Mémoire pour le titre d'assistant étranger. Fac. Méd. Paris (1958).

15. Chandler (G.N.), Wright (V.). — Deleterious effect of intra-articular hydrocortisone. *The Lancet,* 1958, 2, 661-663 (n° 7048 - 27 septembre).

16. Christie (B.G.). — Intra-articular prednisolone - 21 phosphate - A Clinical trial. *The Lancet,* 1959, 1, 71 (n° 7063 - 10 janvier).

17. Cohen, Goldman, Kanenson, Turner, Rose. — Treatment of rheumatoïd arthritis with dexamethasone, two-hundred, fityone partients traited for short and long periods. *J.A.M.A.,* 1960, 174, 831-834 (15 octobre).

18. Coste (F.), Laurent (F.). — L'acétate d'hydrocortisone en injections intra-articulaires, nouveau traitement de la P.C.E. Entretiens de Bichat, 1953, pp. 307-310.

19. Coste (F.), Laurent (F.), Mauvoisin, Weissenbach. — L'hydrocortisone en injections locales. *Rev. du* Rhumat., 1953, 20, 309 (n° 4 - avril).

20. Coste (F.), Delbarre (F.), Cayla (J.). — Etat actuel de l'hormonothérapie cortico-surrénale des rhumatismes inflammatoires chroniques. *Presse Médicale,* 1959, 67, 1177 (n° 29 - 13 juin).

21. David-Chausse (J. et F.). — L'hydrocortisone en injections locales. Fac. de Méd. de Bordeaux, 1953, 130, 1229-1235 (n° 11).

22. Delbarre (F.). — Le traitement de la P.C.E. au début. *Vie Médicale,* 1959, 40, 1077-1093 (décembre).

23. Denis (A.). — Les injections locales d'hydrocortisone en rhumatologie. Indications principales. Techniques. Accidents. *L'Hôpital,* 1959, 47, 392-399 (n° 700 - novembre).

24. Duchanges (H.). — Les anti-malariques dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. *Rhumat.,* 1959, 11, 16-23 (n° 1 - janvier-février).

25. Duff (I.F.), Robinson (W.D.), Smith (E.M.). — Evidence of a direct action of adrenocortical steroïds on connective tissues. The effect of systemic administration of ACTH, cortisone and of intra-articular cortisone and compound F on the joint fluid in rheumatoïd arthritis. *J. Lab. Clin. Med.,* 1951, 38, 805.

26. Duthie (J.J.R.), Brown, Knox, Thompson. — Course and prognosis in rheumatoïd arthritis. *Ann. Rhum. Dis.,* 1957, 16, 411 à 424.

27. Eik-Nes (K.), Sandberg (A.A.), Tyler (F.H.), Samuels (L.T.). — Plasma levels of 17 O.H.C.S. following the administration of adrenal steroïds. *Acta endocrinol,* 1955, 18, 244.

28. Ely (R.S.), Done (A.K.), Kelley (V.C.). — Delta-I-hydrocortisone, plasma 17 O.H.C.S. concentration following oral and I.V. administration. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.,* 1956, 91, 503.

29. Finder (S.G.), Post (M.). — Local injection therap for rheumatic diseases : a practical guide. *J.A.M.A.*, 1960, 172, 2021 (18-30 avril).

30. Francon (F.). — Les tendances actuelles dans la lutte thérapeutique menée contre la P.C.E. *L'Hôpital*, 1961, 49, 38 (n° 715 - février).

31. Galmiche (P.), Roy (L.), Depont (M.). — Etude comparée des différents dérivés cortisoniques injectables localement. *Bul. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1959, 75, 725-729.

32. Gaucher (M.). — Les injections locales d'hydrocortisone en pratique rhumatologique. *Gaz. Méd. de France*, 1954, 61, 409 (mars).

33. Gaucher (M.). — Résultats de la corticothérapie prolongée dans les maladies rhumatismales chroniques. *Presse Médicale*, 1961, 69, 181 (n° 5 - 28 janvier).

34. Hollander (J.L.), Brown, Jessar. — Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints. *J.A.M.A.*, 1951, 147, 1629 (n° 16 - décembre).

35. Hollander (J.L.). — Intra-articular hydrocortisone in the treatment of arthritis. *Ann. Intern. Med.*, 1953, 39, 735.

36. Hollander (J.L.), Brown, Jessar. — Intra-articular hydrocortisone in the management of rheumatic diseases. *Med. Clin. N. Amer.*, 1954, 38, 349.

37. Hollander (J.L.). — Injection locale d'hydrocortisone dans les affections rhumatismales. *Rev. du Rhum.*, 1954, 21, 283 (n° 3 - mars).

38. Hollander (J.L.). — Hydrocortisone tertiary butyl acetate by intra-articular injections. *J.A.M.A.*, 1955, 158, 476-477 (juin).

39. Hollander (J.L.). — Locally administered hydrocortisone in the rheumatic diseases. *Am. Journ. Med.*, 1953, 15, 656-665.

40. Hollander (J.L.). — Clinical use of dexamethasone, role in treatment of patients with arthritis. *J.A.M.A.*, 1960, 172, 306-310 (janvier).

41. Hollander (J.L.). — Intra-articular corticosteroïd therapy. *American Practitioner digest of treatment*, 1961, 12, 1960 (3 mars).

42. Kendall. — Intra-articular prednisolone. *Brit. Med. Journ.*, 1958, n° 5091, p. 290 (2 août).

43. Kendall. — Letter to the Editor. *Brit. Med. Journ.*, 1960, 113, 536.

44. Kersley (G.D.), Desmarais (M.H.L.). — Intra-articular hydrocortisone acetate in rhumatoïd arthritis. *The Lancet*, 1952, 2, 269 (n° 6 - 9 août).

45. Lacapère (J.) et Monnier (H.). — Quelques observations à propos des injections intra-articulaires d'hydrocortisone. *Gaz. des Hôpitaux*, 1954, 126, 7-9 (n° 1 - 10 janvier).

46. Laurent (F.). — L'hydrocortisone locale en rhumatologie. *Progrès Méd.*, 1957, 85, 131-136 (n° 6 - 24 mars).

47. Layani (F.), Roeser (J.). — Les injections locales de Deltahydrocortisone en rhumatologie. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1958, 34, 2239-2241 (n° 44-45 - 18-28 septembre).

48. Leca (A.). — Traitement de la S.P.A. *Sem. des Hôp.* (thérapeutique), 1960, 7, 637 (juillet).

49. Leng-Lévy, David-Chausse. — Effets thérapeutiques des injections intra-articulaires de l'acétate de Deltahydrocortisone. *Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1958, 136, 885-887 (n° 9).

50. Licht Witz (A.), Hioco (D.), Gresle (D.). — 100 malades traités par la dexaméthasone, comparaison avec la prednisolone et la 6 méthyl prednisolone. *Ann. d'Endocrin.*, 1960, 21. 355 (n° 3 - juillet-août).

51. Lièvre (J.A.), Bloch (A.), Michel, Pean (G.), Uro (J.). — L'hydrocortisone en injections locales. *Rev. du Rhumatis.*, 1953, 20, 310 (n° 4 - avril).

52. Lièvre (J.A.). — Le traitement de l'arthrite rhumatoïde. *Sem. des Hôp.*, 1958, 34, 1610 (n° 8 - octobre).

53. Louyot (P.), Gaucher (A.), Mathieu (J.). — Les conséquences de la corticothérapie en cures prolongées. *Rev. du Rhumat.*, 1959, 26, 332-346 (juillet).

54. Louyot (P.). — Inconvénients et accidents de la corticothérapie. *Méd. et Hygiène*, 1960, 484, 908 (30 déc.).

55. Louyot (P.), Jeanblanc (J.), Gaucher (A.). — Accidents dus aux injections intra-articulaires d'hydrocortisone. *Rev. du Rhumat.*, 1959, 26, 199-206 (n° 4-5 - avril-mai).

56. Louyot (P.). — Complications caused by the local administration of hydrocortisone. *Revue Méd. de Nancy*, 1959, 84, 714-719.

57. Louyot (P.), Gaucher (A.), Mathieu (J.), Jeanblanc (J.). — Clinical, biological and endocrine repercussions of prolonged deltacortisone therapy in the treatment of P.C.E. and rheumatic diseases. *Revue Méd. de Nancy*, 1959, 84, 735-751 (juillet).

58. Mériel (P.), Ruffié (R.), Fournié (A.), Conte (R.). — L'hormonothérapie cortico-surrénalienne dans la P.C.R. Etude particulière de nouveaux corticoïdes synthétiques. *Toulouse Méd.*, 1960, 61, 337-358 (mai).

59. Murdoch (W.R.), Will (G.). — Prednisolone trimethyl acétate in intra-articular therapy. *Brit. Med. Journ.*, 1959, pp. 1267-1270 (n° 5132 - 16 mai).

60. Murdoch (W.R.), Will (G.). — Synovial fluid changes in intra-articular therapy. Effects of prednisolone tri-methyl acetate. *Brit. Med. Journ.*, 1959, pp. 1271-1274 (5132 - 16 mai).

61. Murdoch (W.R.), Will (G.). — Synovial fluid changes in intra-articular therapy. Effects of prednisolone tri-methyl acetate. *Brit. Med. Journ.*, 1959, pp. 1271-1274 (n° 5132 - 16 mai).

62. Norcross (B.M.). — Intra-articular administration of hydrocortisone in higt concentration; use in treatment of arthritis knees. *J.A.M.A.*, 1958, 167, 839-841 (n° 7 - 14 juin).

63. Norcross (B.M.), Winter (J.A.). — Methyl prednisolone acetate : a single preparation suitable for both intra-articular and systemic use. *New York state Journal of Med.*, 1961, 11, 553-561 (n° 4 - 15 février).

64. Oka (M.). — Absorption of hydrocortisone from the joint cavity to the circulation. *Ann. Rheumat. Dis.*, 1956, 15, 327.

65. Oka (M.). — Absorption of hydrocortisone, delta I hydrocortisone and cortisone from the joint cavity into the circulation. *Journ. Clin. Endocrin.*, 1958, 18, 755.

66. Orbach (E.J.). — Injection in situ d'acetate d'hydrocortisone dans le traitement des arthrites et des bursites. *Presse Méd.*, 1953, 61, 7.

67. Peyaud (R.C.). — L'hormonothérapie anti-inflammatoire à effets localisés en rhumatologie. *Gazette de la Santé Publique*, 1960.

68. Peyron (J.). — Hydrocortisone et rhumatismes inflammatoires. *Gaz. des Hôpitaux*, 1954, 126; 10-13 (n° 1 - 10 janvier).

69. Pizon (P.). — Arthrites septiques consécutives aux injections locales de cortisone. *Presse Méd.*, 1960, 68, 992 (n° 25 - 21 mai).

70. Platt, Holley, Pigman. — Changes in the electrophoretic behavior of arthritic synovial fluid components following intra-articular steroïds therapy. *Journ. of Lab. Clin. Med.*, 1957, 49, 762-767 (n° 5 - mai).

71. Ramsey (R.H.), Rey (J.A.). — Use of hydrocortisone (compound F) by local injection in arthritis and allied conditions. *Missouri Medicine*, 1953, 50, 604-606 (août).

72. Rosenberg, Neustadt, Caplan. — Effects of methyl prednisolone in rheumatoïd arthritis. Metabolism, clinical and experimental (Baltimore). 1958, 7, 487-508 (n° 5 - juillet).

73. Rubens-Duval (A.), Villiaumey (J.). — Les réactions inflammatoires de la corticothérapie intra-articulaire. Etude clinique et expérimentale. *Rev. du Rhumat.*, 1959, 26, 9-20 (janvier).

74. Ruffié (R.), Fournié (A.), Ayrolles (Ch.), Cuq (P.). — Injections locales en rhumatologie d'acétate de Dexaméthasone. *Rev. du Rhumat.*, 1960, 27, 481-483 (novembre).

75. Ruffié (R.), Fournié (A.), Ayrolles (Ch.). — La Dexaméthasone dans le traitement local des rhumatismes. *Toulouse Méd.*, 1960, 61, 69-79 (n° 1 - janv.).

76. Ruffié (R.), Fournié (A.). — Manuel de Rhumatologie, tomes I à V. Monographies médicales et scientifiques.

77. Ruffié (R.), Fournié (A.), Ayrolles (Ch.), Albanel. — Injections locales d'une antiserotonine en Rhumatologie (U.M.L. 491).

78. Serre (H.), Simon (L.), Barjon (M.C.), Benarama (M.). — La place de l'acétate de 6 Alpha Methyl Prednisolone (Depo Medrol) en corticothérapie intra-articulaire.

79. Sèze (S. de), Robin (J.), Chevallier (J.), Francon (J.). — Premiers résultats d'une thérapeutique par l'hydrocortisone intra-articulaire en rhumatologie. *Rev. du Rhumat.*, 1952, 19, 985 (décembre).

80. Seze (S. de), Robin (J.), Debeyre (N.). — Hydrocortisone et rhumatismes inflammatoires. *Rev. du Rhum.*, 1953, 20, 298-302 (avril).

81. Seze (S. de), Robin (J.), Chevallier (J.), Francon (J.). — Premiers résultats d'une thérapeutique par l'hydrocortisone intra-articulaire en rhumatologie. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1952, 68, 1045.

82. Slaunwhite, Sandberg. — The metabolism. of I-De hydro 17 O.H.C.S. in human subjects. *Journ. Clin. Endocrinol.*, 1957, 17, 395.

83. Vanslype. — Intra-articular administration of prednisolone acetate. *Journ. Belge de Méd. Phys. et Rhumat.*, 1957, 12, 17-30 (n° 1, janvier-février).

84. Vignon (G.), Pansu (D.), Bothier (F.). — Accidents et résultats du traitement prolongé par la deltacortisone de la P.C.E. *Rev. du Rhumat.*, 1959, 26, 324-331 (juillet).

85. Vignon (G.), Maitrepierre (J.), Voll (L.), Revillard (J.P.). — Le Depo Medrol en Rhumatologie. *Lyon Médical*, n° 30, 1961.

86. Villiaumey (J.). — Incidents et accidents des injections intra et péri-articulaires. *Rev. du Rhumat.*, 1956, 23, 602-615 (n° 7-8 - juillet-août).

87. Weichselbaum, Margraf. — Isolation and identification of adrenocortical steroïds in human peripheral plasma. A naturally occuring C 21-steroïd acetate (II dehydrocortisone acetate) and free tetrahydrocortisone in normal plasma. *Journ. of Clin. Endocrinal*, 1960, 20, 1341-1350.

88. Weissmann-Netter, Krewer, Lorch. — Sur les injections multi-articulaires d'hydrocortisone dans le traitement des P.C.E. *Presse Méd.*, 1955, 63, n° 57.

89. Weissmann-Netter (R.). — Le traitement de P.C.E. par les injections multi-articulaires d'acétate d'hydrocortisone. *Sem. des Hôp.*, 1956, 32, 2929-2932 (n° 57).

90. Weissmann-Netter (R.), Lévy (R.), Lorch (P.). — Traitement de la P.C.E. par les injections locales multi-articulaires d'acétate d'hydrocortisone. *Presse Méd.*, 1954, 62, 852-855 (n° 40 - 2 juin).

91. Will (G.), Murdoch. — Persistence of intra-articular steroïds. Experience with prednisolone tri-methyl acetate. *Brit. Med. Journ.*, 1960, n° 5166, 94-95 (9 janvier).

92. Will (G.), Murdoch (W.R.). — Prednisolone trimethylacetate intra articular therapy. *British Medical Journal*, 16 mai 1959.

93. Wilson, Glynn, Scull, Ewen, Ziff. — Rate of disappearance and metabolism of hydrocortisone and cortisone in the synovial cavity in rhumatoïd arthritis. *Proc. Soc. Exper. and Metab.*, 1953, 83, 648.

94. Wilson, Fairbanks, Scialaba, Macewen, Ziff. — Metabolites of hydrocortisone and cortisone in synovial fluid in rheumatoïd arthritis. *Journ. Clin. Endocrinol*, 1956, 16, 86.

95. Woodbury (J.F.L.) et Biechl (A.). — Effectiveness of methylprednisolone and prednisolone tertiary, butylacetate intra articulary in rhumatoid arthritis comparative study. *Canad. Med. As. Journ.*, 1960, 83, 836-839.

96. Yielding (K.L.), Platt (D.), Holley (H.L.). — Effects of intra-articular injection of hydrocortisone acetate on synovial fluid. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1956, 48, 201-204 (août).

97. Young, Ward, Henderson. — The use of hydrocortisone acetate in treatment of some common orthopaedic conditions. *Journ. bone and joint surgery*, 1952, 36 A, 602.

98. Ziff, Scull, Ford, Macewen, Bunim. — Effects in rhumatoïd arthritis of hydrocortisone and cortisone injected intra-articulary. *A.M. A. Arch. of Intern. Med.*, 1952, 90, 774.

99. Ziff (M.), Hull (E.), Bunim (J.J.). — Effect of intra-articular cortisone and hydrocortisone in rheumatoïd arthritis. *Fed. Proced.*, 1952, 11, 405 (mars).

100. Zuckner (J.). — Intra-articular injection in the management of rheumatoïd arthritis. *Rheumatism.*, 1959, 15, 9-15 (janvier).